

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THESE

N°

1150

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François BERTHEUIL

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 18 Juillet 1936, à GRAND-COURONNE (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

PEUT-ON PARLER
D'HYPERCORTICISME DIABETIQUE?

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

François B E R T H E U I L

Né le 18 Juillet 1936 à GRAND-COURONNE
(Seine-Maritime)

Externe des Hôpitaux de Paris

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--



PEUT-ON PARLER

D'HYPERCORTICISME DIABETIQUE ?

--:--:--

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

--

D.P. TAIB

8, rue Casimir-Delavigne

PARIS

1962

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHEL (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE

2e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F)
	{ SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N... .
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique gé- nérales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obste- tricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirur- gie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (G)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédi- que et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

MM.

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DECOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut	LENÈGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu	BARIEFFY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

MM.

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent- de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie mé- dicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirur- gicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirur- gicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H)
	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	{ CABROL (G)
	{ GOUINAUD (C)
	{ GILLOT (C)
	{ OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS pr.s.ch.
	{ ABELANET (R)
	{ BUSSET (F)

MM.

Anatomie pathologique	(	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(	KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P)
Bactériologie	(	CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	(	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUEH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports		PLAS (F)
Carcinologie	(	BOIRON (M) DENCOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	(	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	(	LEDoux-LEBARD (G) BESSIS (M)
Hématologie	(	BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G) COUJARD (R)pr.s.ch.
Histologie	(	MAROIS (M) RACADOT (J) BESANCON (F)
Hydrologie	(	CORNET (A) BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G)
Hygiène	(	CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	(	BASTIN (R) DUPONT (V)

MM.

	(DEROBERT (L) pr.s.ch.
	(FOURNIER (E)
Médecine légale	(GUENIOT (M)
	(HADENGUE (A)
Médecine du travail	(ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	(PERTUISET (B)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(Le LORIER (G)
	(LEVY (J)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(SENEZE (J)
	(SUREAU (C)
	(THOYER-ROZAT (J)
	(BREGEAT (P)
Ophthalmologie	(DUBOIS (A)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(MEARY (R)
	(POSTEL (M)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	(DEBAIN (J)
	(PIALOUX (P)
Parasitologie	(GOLVAN (Y)
	(LAPIERRE (J)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CERBONNET (G)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch.)
Pathologie chirurgicale	(DUBOST (Cl.)
	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GARBAY (M)
	(GARNIER (H)
	(Cl.de) GAUDART-d'ALLA
	(GERMAIN (A)
	(LATASTE (J)
	(LEVEQUE (B)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER (M)

MM.

Pathologie chirurgicale	(NATALI (J)
	(PELLERIN (J)
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J)
	(BENHAMOU (J.P)
	(BERTHAUX (P)
	(BOIVIN (P)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(MIKOL (Cl)
	(RICHTER (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CATINAT (J)
	(CHRETIEN (J)
	(COBLENTZ (B)
	(CONTAMIN (F)
Pathologie médicale	(COURY (C)
	(ETIENNE (J.P)
	(FREZAL (J)
	(FRITEL (D)
	(HENNEQUET (A)
	(HIMBERT (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(MOREAU (L)
	(NICK(J)
	(ROYER (P)
	(TOURNEUR (R)
	(WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	(JOSEPH (R)
	(LAFOURCADE (J)
	(LEPERCQ (G)
	(MANDE (R)

MM.

	(	MOZZICONACCI (P)
	(	POLONOVSKI (C)
Pédiatrie-Puériculture	(	ROSSIER (A)
	(	VIALATTE (J)
	(	BOISSIER (J)
Pharmacologie	(	LECHAT (P)
	(	BARRES (G)
	(	DEJOURS (P)
	(	DURAND (J)
Physiologie	(	GIRARD m.conf.
	(	HUGELIN (A)
	(	SCHERRER (J)
	(	CHANTEUR (J)
	(	GOUGEROT (L)m.conf.
	(	pr.s.ch.
Physique médicale	(	GREMY (F.)m.conf.
	(	MILHAUD (G)
	(	PELLERIN (P)
	(	ROUCAYROL (J.Cl)
	(	TUBIANA (M) m.conf.
	(	KREIS (B)
Pneumo phtisiologie	(	MEYER (A)
	(	RENAULT (P)
Psychiatrie	(	PICHOT (P)
	(	DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(	DUCHE (D)
	(	FLAVIGNY (H)
	(	LAPRESLE (J)
Rhuzatologie	(	DELBARRE (F)
	(	CERNEA (P)
Stomatologie	(	CHAPUT (Mme A.)m.c.agr
	(	GRELLET (M)
	(	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(	LAMOTTE (M)
	(	MARCHE (J)
	(	AUVERT (J)
Urologie	(	MOULONGUET (A)
	(	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J)
----------------	-------------

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A) pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophthalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	{ M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur L. de GENNES,
Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qui m'a fait le grand
honneur d'accepter
la présidence de
cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat,

Monsieur le Professeur de GENNES,

Monsieur le Professeur J. TURIAT,

Monsieur le Docteur J. MEILLERE,

Monsieur le Docteur Ch. BACH,

Monsieur le Docteur R. SUZOR,

En témoignage de ma reconnaissance pour l'enseignement et l'expérience dont ils m'ont fait bénéficier.

PEUT-ON PARLER
D'HYPERCORTICISME DIABETIQUE ?
-:-:-

AVANT - PROPOS

--

Les recherches physiopathologiques expérimentales et cliniques, l'observation des malades, ont permis d'affirmer les inter-relations qui se jouent entre les différents organes endocriniens. Les retentissements fonctionnels ont lieu directement ou indirectement, par la voie hypophysaire ; on assiste soit à des synergies, soit à des antagonismes. Mais le plus souvent, pour deux appareils endocriniens donnés, ces inter-relations vont jouer dans le même sens.

Dans le cas particulier des rapports fonctionnels entre pancréas endocrine d'une part, corticosurrénale d'autre part, les faits d'observation sont des plus complexes, et leur interprétation, généralement très embarrassante. En effet, si les constatations, puis les opinions qui en dérivent, reconnaissent qu'entre les deux glandes, îlot de Langerhans et cortex de la surrénale, il existe des interférences, le sens dans lequel celles-ci jouent semble varier selon les cas anatomo-pathologiques. Il devient alors impossible d'apporter aux rapports entre les deux endocrines une explication valable pour toutes les observations et basée sur un mécanisme unique.

Lorsque fut mieux connue la sécrétion hormonale du cortex surrénal, et qu'avec les progrès de la chimie biologique les différents éléments de cette sécrétion purent être de plus en plus dissociés, on put étudier isolément les propriétés des hormones corticales et aussi corticotropes. Il parut alors que parmi ces

propriétés, existait un important facteur perturbateur du métabolisme glucidique, doté d'un pouvoir nettement diabétogène. Chez des malades soumis à une corticothérapie soit intensive, soit prolongée, de véritables syndromes diabétiques furent observés.

La déduction logique fut alors que puisqu'un état d'hypercorticisme provoqué, artificiel il est vrai, mais réunissant tous les caractères humoraux et anatomo-pathologiques d'un hypercorticisme spontané était susceptible de donner lieu à des manifestations de la lignée diabétique, on pouvait supposer que dans le diabète sucré, un élément de type hyperfonctionnement cortico-surrénal pouvait être en cause.

A l'argument de poids que représentait ce que l'on a appelé le diabète stéroïdien, pouvaient d'ailleurs s'ajouter d'autres faits : par exemple, la fréquence d'une hyperfonction cortico-surrénale dans les complications vasculaires et rétinienues du diabète sucré ; la présence parfois d'une association hyperaldostéronisme-diabète ; enfin, l'efficacité dans quelques cas de diabète sévère et compliqué, de la surrénalectomie.

Tous ces éléments que nous nous proposons de reprendre plus loin en détail, sont sans contre-dit en faveur d'une activité cortico-surrénalienne accrue chez le diabétique.

Mais ils ne représentent pas la somme des faits constatés, et nous trouvons par ailleurs une série d'éléments qui, eux, sont en faveur d'une insuffisance cortico-surrénalienne possible dans certains cas de diabète. En effet :

- il existe quelques observations, à vrai dire assez peu nombreuses, de coexistence de diabète sucré et de maladie d'Addison, qui représente l'insuffisance surrénalienne type ;
- il existe également des exemples d'amélioration de diabètes sucrés simples ou compliqués,

par la corticothérapie, ce qui tendrait à prouver que la fonction cortico-surrénale est défaillante chez le diabétique.

Ces faits sont trop importants pour être négligés, et nous avons pensé, sur le conseil de nos Maîtres, qu'ils méritaient d'être repris dans une étude d'ensemble.

Les travaux qui traitent des rapports entre diabète sucré et hypercorticisme, et plus largement, entre pancréas endocrine et surrénale, n'abordent généralement qu'un seul aspect du problème : fonction accrue ou insuffisance de la cortico-surrénale. C'est pourtant davantage en opposant ces deux séries de faits qu'on serrera mieux, semble-t-il, le problème.

Par ailleurs, celui-ci offre un double intérêt : l'un est dogmatique, et ces interrelations endocriniennes n'ont pas fini de nous poser des énigmes et de nous apporter des notions nouvelles, parfois inattendues ; l'autre est pratique, car il est bien évident que sur le plan de la clinique, du diagnostic et surtout du traitement, ces retentissements réciproques des diverses endocrines doivent être connus et pris en considération, faute de quoi on risque d'aboutir à de très graves erreurs.

Notre travail se divisera donc en deux parties :

- l'une groupant les faits relatifs à l'hypercorticisme provoqué ou spontané au cours du diabète ;
- l'autre réunissant les éléments illustrant l'insuffisance cortico-surrénalienne dans ses rapports avec le diabète sucré.

o

Nous avons consulté la littérature médicale mondiale de ces dernières années, en ne remontant pas trop loin, car il y a peu de décades

encore, la distinction entre les diverses hormones du cortex surrénal n'avait encore pu être faite. Cependant dès 1940, WELLS et KENDALL montraient que la corticosurrénale intervenait dans l'apparition du diabète expérimentalement provoqué chez l'animal par la phlorizine. Puis vinrent des observations de coexistence de maladie d'Addison et de diabète sucré : cas de SIMPSON (1949), cas de SAINT KRAUTER (1955), de BARNA (1956), de MERIEL, la même année 1956, de FABER, et tout récemment (1961) de GILBERT-DREYFUS et collaborateurs. De VRIES, en 1949, est intrigué par la coexistence chez un même malade d'un phéochromocytome hypertensif et d'un diabète sucré ; GREEN, l'année suivante, signale l'efficacité d'une surrénalectomie bilatérale dans le traitement d'une hypertension maligne chez un diabétique. HOLMES, l'un des premiers à utiliser la cortisone dans cette indication, constate une amélioration du syndrome néphrotique traité chez un diabétique par monothérapie. L'épreuve de l'éosinophilie provoquée révèle chez le diabétique de FIELD, une hypofonction corticale. BASTENIE conclut à l'effet paradoxal de la cortisone dans certains diabètes sucrés ; SCHILLER et H. CHIMENES introduisent dans le traitement du diabète juvénile installé la cortisone. GILBERT-DREYFUS propose pour la première fois le terme de "diabète stéroïde" en 1952 ; LANGERON traite avec succès une myosite diabétique par la cortisone ; mais deux ans plus tard, ce même auteur voit apparaître un diabète avec acidocétose au cours d'un traitement associant cortisone et A.C.T.H. On comprend alors que par la suite, LANGERON et ses collaborateurs réunissent des "documents cliniques sur le rôle de la cortico-surrénale dans la pathogénie du diabète sucré et de l'acido-cétose diabétique" (1956). AUBERTIN, en 1953, avait lui aussi décrit un cas de "diabète corticoïde" ; BOOKMAN et collaborateurs apportent un cas de diabète stéroïdien survenu au cours d'un traitement

par cortisone-A.C.T.H. ; WORTHAM pense que les lésions vasculaires avancées chez le diabétique pourraient bénéficier de la surrénalectomie, ce qui revient à reconnaître une hyperfonction surrénalienne dans la pathogénie de ces complications, et l'efficacité de la suppression de cette endocrine en hyperactivité. BECKER, en 1954, rend la cortico-surrénale responsable des rétinopathies **diabétiques** ; mais voici qu'un élément absolument contraire apparaît ; HOUSSAY, en effet, dit prévenir le diabète expérimental de l'animal par l'administration de corticostéroïdes. POLACHEK, en 1955, cite un nouveau cas de diabète par corticothérapie ; HEADSTREAM traite une maladie vasculaire diabétique par le surrénalectomie bilatérale totale. BASTENIE, en 1956, consacre toute une monographie aux relations réciproques entre corticosurrénale et diabète sucré humain. Une hormone nouvelle est isolée, l'aldostérone : MAC CULLAGH, en 1956 toujours, décrit une observation illustrant les rapports entre aldostéronisme primitif et diabète sucré ; problème qui sera repris en 1959 par LARCAN et VERT. DALY dit trouver avec une anormale fréquence à la vérification anatomique, des adénomes surrénaux chez les diabétiques âgés. WOLFF et KENNEDY étudient les effets de la surrénalectomie bilatérale sur le diabète sucré. STERESCO décrit les aspects de la corrélation entre pancréas endocrine et corticosurrénale. De MEUTTER affirme la réalité d'un hypercorticisme latent par adénome surrénalien dans les lésions vasculaires du diabète sucré. AZERAD dose les corticostéroïdes urinaires au cours de l'acidocétose diabétique grave (1958). VI-VIEN constate que la corticothérapie à laquelle il a soumis une cirrhose pigmentaire améliore du même coup un diabète sucré associé. LANGERON, en 1959 également, va jusqu'à envisager la surrénalectomie dans le traitement de certains diabètes. CANIVET précise le taux des 17-hydroxycorticoïdes sanguins chez le diabétique, dont BOUR en 1961 étudie la corticosurrénale.

DIABÈTE SUCRE ET HYPERFONCTION CORTICOSURRENALE

--:

Divers groupes de faits montrent qu'une hyperactivité de la cortico-surrénale peut provoquer ou coexister avec un authentique diabète sucré :

- tout d'abord les syndromes diabétiques apparus au cours d'une thérapeutique hormonale cortico-surrénale ;
- ensuite l'existence de signes d'hypercorticisme au cours des diabètes graves, compliqués d'accidents vasculaires, rénaux, oculaires ;
- enfin, les faits expérimentaux et cliniques en faveur d'une action thérapeutique de la surrénalectomie sur les manifestations diabétiques.

Envisageons successivement ces trois groupes de faits.

o

a) Diabète provoqué par le traitement hormonal : le diabète stéroïdien

L. LANGERON et ses collaborateurs, ont, dès 1954, apporté une observation clinique et biologique de diabète aigu, transitoire, avec acidose, survenu à la suite de l'administration d'A.C.T.H. et de cortisone associées. Ces auteurs mettent en cause le rôle aggravant d'une néphropathie fonctionnelle due à la déshydratation et insistent sur la nécessité d'une réhydratation **intense** avec apport

électrolytique approprié ; thérapeutique qui s'est montrée rapidement efficace sur le syndrome diabétique acido-acétosique.

Le cas de E. AUBERTIN et FAURE concernait une femme atteinte de maladie de Hodgkin et traitée à plusieurs reprises par l'A.C.T.H. associée tantôt à la radiothérapie, tantôt à la moutarde azotée. Après des phases d'amélioration et d'évolution, la malade finit par présenter brusquement, au cours de l'épisode terminal et alors que l'A.C.T.H. n'avait été reprise que depuis huit jours, pour faire tomber la fièvre, un diabète insulino-résistant, sensible, au contraire, à la diète, et relativement insensible à de grosses doses d'insuline qui en dépit d'une alimentation peu importante, ne provoquèrent pas d'hypoglycémie. L'acétonurie demeura infime. La malade accusa un facies cushingien, qu'elle présentait déjà moins net depuis quelque temps. On ne trouve de diabète ni dans les antécédents personnels de la malade, ni dans ses antécédents familiaux. Mais dès la première cure d'A.C.T.H., cette femme avait présenté de petites glycosuries, passagères, variables et qui disparaissaient dès la fin de l'hormonothérapie : ce furent, en somme, les signes avant-coureurs de ce diabète corticoïde caractéristique.

LANGERON, à plusieurs reprises est revenu sur la question. En 1956, en collaboration avec PAGET, il rapporte l'observation d'un diabète aigu avec acidocétose créée par une hormonothérapie intense ; une cortine extractive a eu sur l'équilibre glycémique une action très nette : il apparaît donc possible, concluent les auteurs, de déclencher par la corticothérapie, des états prédiabétiques, diabétiques et acido-acétosiques, en faisant intervenir le mécanisme du stress. Il faut donc être prudent et prendre les précautions nécessaires dans l'utilisation thérapeutique de ces hormones.

Regroupant leurs diverses observations, L. LANGERON et H. PAGET apportent deux ordres de renseignements cliniques sur le rôle de la corticosurrénale dans le diabète sucré et dans l'acidose diabétique :

1°- les résultats observés sur la courbe d'hyperglycémie provoquée à la suite de l'administration d'une cortine extractive chez des sujets asthéniques. On voit la courbe prendre un aspect paradiabétique, avec élévation de la fleche, augmentation de l'aire hyperglycémique et atténuation de l'hypoglycémie secondaire. Ces faits sont transitoires, mais ils montrent le sens d'une action corticosurrénale qui, si elle se prolongeait suffisamment, pourrait en effet aboutir à la réalisation d'un authentique diabète ;

2°- une observation de diabète aigu, transitoire, déclenché fortuitement d'ailleurs, chez un malade dont l'équilibre glycémique se présentait comme normal, mais atteint d'une hémopathie maligne. On mit en oeuvre un traitement intensif à doses élevées d'ACTH et de cortisone. On constate alors l'ascension de la glycémie, qui atteint bientôt cinq grammes ; une élévation de l'urée sanguine, à 1,11 g, avec acétonurie, pH à 7,05, réserve alcaline à 40, hypokaliémie à 0,134 et séméiologie clinique d'acidose. On supprime immédiatement la corticothérapie, on traite l'acidocétose, et tout rentre rapidement dans l'ordre.

Ces faits cliniques font figure de démonstration quasi expérimentale de la possibilité, par excitation hormonale de l'axe hypophyso-surrénalien, de créer de toutes pièces un diabète et une acidocétose tels qu'on en observe de spontanés en clinique. Il semble qu'on puisse transposer ce mécanisme pathogénique à bien d'autres diabètes, bien d'autres acidocétoses, apparus à la suite d'un effet stressant dont les étiologies

peuvent être variables : traumatiques, infectieuses, émotionnelles. L'allure évolutive, la gravité, semblent être fonction de l'intensité, de la durée et de la répétition du stress. On approche ainsi de la compréhension du rôle possible, probable même sans doute, de la corticosurrénale dans la production, en apparence spontanée, du diabète sucré, et de l'acidocétose diabétique.

Cette notion d'un stress a été étudiée enfin par J. CANIVET et Melle J. POIDATZ, très récemment, avec d'ailleurs des conclusions contraires, selon lesquelles il n'est apporté aucune preuve étayant la conception d'une participation de la corticosurrénale dans le diabète commun humain :

ces auteurs partent de la notion maintenant bien établie d'une action hyperglycémiant de glucocorticoïdes ; ils rappellent que l'on a recherché si la corticosurrénale était ou non capable de jouer un rôle dans le diabète sucré ordinaire, et pour cela on a mis en oeuvre, au fur et à mesure de leur acquisition, les nouvelles méthodes d'exploration, avec des résultats, semble-t-il, négatifs.

J. CANIVET et Melle POIDATZ ont donc mesuré le taux des 17-hydrocorticoïdes plasmatiques chez trente six malades diabétiques ; puis la courbe de disparition dans le plasma du cortisol injecté par voie intra-veineuse chez treize malades diabétiques. Les résultats ont été les suivants :

le taux des 17-OH-S s'est révélé normal ; toutefois, chez les malades ayant témoigné d'une forte instabilité glycémique dans les vingt quatre heures qui avaient précédé l'épreuve, le taux a pu être très élevé, entre 25 et 40 grammes p. cent. Cette constatation suggère que les grands écarts glycémiques se comportent comme une agression, un stress, susceptible de déclen-

cher une hyperactivité glucocorticoïde. La courbe de disparition du cortisol injecté s'est par contre révélée normale, ce qui incite les auteurs à conclure dans le sens d'une réserve sur la participation, ici non démontrée, de la corticosurrénale dans la pathogénie du diabète sucré commun.

A l'étranger aussi, la notion d'un diabète sucré provoqué par l'hormonothérapie a été rapidement acquise à la suite de la multiplication des traitements cortisoniques et ACTH. BOOKMAN et collaborateurs, en 1953, ont rapporté cinq observations de malades traités par l'ACTH seule ou associée à la cortisone, et présentant un diabète sucré. Celui-ci cependant présentait les caractères et l'évolution du diabète stéroïdien. Tous les malades étudiés avaient des tendances au diabète : dans quatre d'entre eux, on trouve des antécédents familiaux proches de diabète, et chez le quatrième, on relève un épisode de glycosurie survenu dix ans plus tôt. Cependant aucun des malades ne présentait d'hyperglycémie ou de glycosurie de jeûne lors de leur hospitalisation, c'est-à-dire avant l'institution de l'hormonothérapie.

Chez quatre malades, le diabète a disparu après l'arrêt du traitement, ou après la réduction des doses d'hormone à un taux d'entretien. Le cinquième malade, qui avait eu une glycosurie transitoire dix ans plus tôt, présentait encore une courbe normale de tolérance au glucose un an après la fin de l'hormonothérapie. L'ACTH paraît avoir une action diabétogène plus intense que la cortisone. Quatre des malades avaient reçu les deux hormones, mais le diabète n'a été observé qu'au cours de l'administration de l'ACTH. Le cinquième, chez qui le diabète est apparu au cours du traitement par la cortisone, a été considéré comme suspect de diabète sucré infra-clinique avant tout traitement.

Pour BOOKMAN, il semble probable que le trouble de la tolérance hydrocarbonée apparaissant chez les diabétiques dans des situations "stressantes" pourrait correspondre à un diabète stéroïdien, déclenché par une hyperactivité des mécanismes hypophyso-surrénaux se superposant à une insuffisance insulaire du pancréas.

E.L. DUBOIS a traité 31 cas de lupus érythémateux généralisé par la prednisone et la prednisolone, seules ou associées. Parmi les incidents thérapeutiques, cet auteur cite le diabète sucré grave, survenu chez les deux malades ayant été soumis à des doses élevées d'hormone. Il ne s'agissait pas de la glycosurie bénigne asymptomatique souvent notée après de fortes doses de stéroïdes et qui s'accompagne d'une élévation modérée de la glycémie, et cède sans insuline dès la réduction des quantités d'hormone administrées.

Dans un cas il s'agissait d'une femme de 29 ans, atteinte de lupus érythémateux depuis 26 mois, traité avec succès par 100 à 200 mg d'hydrocortisone par jour ; puis apparaît une neuropathie périphérique si intense, qu'elle cloue la malade au lit. On remplace l'hydrocortisone par la prednisone, 120 mg par jour, dose progressivement réduite en six semaines à 70 mg. La dose d'entretien est élevée à 90 mg, puis ramenée à 70 mg. L'état neurologique s'amende progressivement, permettant au malade de reprendre une vie un peu plus active. Mais c'est alors qu'apparaissent brusquement une polydipsie, une polyphagie et une polyurie, avec une glycosurie à + 4 g, sans acétone. La réduction de la dose quotidienne de prednisone à 20 mg n'améliore que très légèrement les symptômes diabétiques, sans réapparition du lupus. La malade, hospitalisée à ce moment, est mise à l'hydrocortisone, 20 mg quatre fois par jour, avec un régime de 1800 calories dont 200 mg de glucides. En 24

heures polydipsie et polyurie s'atténuent, et le syndrome diabétique disparaît le lendemain, sans le secours de l'insuline. Pendant la semaine qui suit, l'état s'améliore, et à la sortie du service, la glycémie est tombée de 500 mg à 240 mg, et finalement à 102 mg, la glycosurie étant à +1. On ne trouve aucun antécédent familial de diabète. Par la suite, la glycémie ne remonte qu'à 121 mg après 240 mg d'hydrocortisone par jour pendant quinze jours.

Dans ce cas, le diabète stéroïdien a été sévère, et surtout, d'apparition et de constitution suraiguës.

Un second cas analogue de DUBOIS concerne une femme de 25 ans atteinte depuis deux ans de lupus érythémateux généralisé, traité par les stéroïdes depuis un an. L'apparition d'un anasarque sévère secondaire à une atteinte du rein, les mauvais résultats thérapeutiques, incitent à s'adresser à la prednisone. A ce moment, il existe un syndrome cushingoïde marqué avec 400 mg de cortisone par jour. Afin de contrôler ces symptômes, on donne 160 mg de prednisone par jour. Dans les quinze jours qui suivent, apparaissent de la polyphagie, de la polyurie, et le père, diabétique lui-même, examine les urines de sa fille : elles contiennent +4 de sucre. La malade est alors hospitalisée ; sa glycémie est à 1.500 mg pour 100 cc et le CO₂ est à 24 mEq/litre. La dose de prednisolone est abaissée à 80 mg par jour, et le diabète est contrôlé par le régime et 60 Unités d'insuline isophane par jour. L'aspect cushingoïde persiste malgré le traitement par la prednisolone, mais le diabète est finalement jugulé avec une dose d'entretien de 30 Unités d'insuline par jour et 80 mg de prednisolone.

POLACHEK a vu apparaître chez un Noir de 34 ans, traite pour une sarcoïdose généralisée par la cortisone, un syndrome de diabète sucré aigu

sans acétonurie. Le diabète devait disparaître rapidement à la cessation du traitement cortisonique, l'hyperglycémie disparaissant en quatre jours, la glycosurie en douze jours. La courbe de tolérance au glucose est restée pathologique pendant encore trois semaines, mais redevint finalement normale en cinq semaines. Ce malade ne présentait aucun antécédent familial de diabète, ni aucun signe de diabète latent. Pourtant, il a acquis un franc diabète stéroïde lors d'un traitement de 50 mg de cortisone par jour, prolongé plus de cinq semaines. Plus de 100 malades ont été traités dans le même hôpital et dans les mêmes conditions, par la cortisone et l'ACTH, et ce n'est pourtant que dans ce seul cas qu'est apparu le diabète.

Le diabète est fréquent au cours de la maladie de Cushing, qui comporte, on le sait, un état d'hypercorticisme fonctionnel ; on connaît également les effets spectaculaires de l'ACTH et de la cortisone sur le métabolisme hydrocarboné. Il est donc surprenant que le diabète stéroïde apparaisse rarement chez les sujets normaux. L'ACTH est plus souvent diabétogène que la cortisone. Certains auteurs pensent que les réserves des îlots pancréatiques doivent être considérées comme un mécanisme de compensation très important, la sécrétion insulínique variant directement selon l'activité corticosurrénale. Cette hypothèse s'appuie sur le fait que des malades sans réserve insulaire, en particulier ceux qui sont atteints de maladie d'Addison, subissent de la part de la cortisone des effets diabétogènes. Le fait que le diabète est plus rare avec la cortisone qu'avec l'ACTH pourrait s'expliquer par la suppression de l'élaboration de l'ACTH avec chute des hormones surrénaliennes endogènes, cortisone d'abord. Mais d'autres facteurs peuvent intervenir pour différencier les actions de l'ACTH et de la cortisone respectivement en ce qui concerne l'effet diabétogène, en

particulier la production, par le traitement par ACTH, d'hydrocortisone et peut-être d'autres hormones surrénaliennes.

Il apparaît très nettement que le diabète stéroïdien est conditionné par un terrain prédisposant ; lorsque chez le malade traité par la cortisone, l'ACTH ou la prednisone, il existe une prédisposition individuelle héréditaire, le diabète risque de se produire. Chez les sujets non prédisposés, l'hyperglycémie et la glycosurie observées pendant le traitement hormonal disparaissent avec sa cessation.

La cortisone, la prednisone, peuvent en effet réduire la tolérance aux hydrates de carbone, et s'il s'agit d'un malade déjà à la limite de la tolérance du glucose, le traitement hormonal risque de déclencher le diabète. Le seuil rénal pour le glucose peut être abaissé par la corticothérapie, d'où glycosurie temporaire. Cette baisse de la tolérance généralement ne survit pas au traitement hormonal, et disparaît à son arrêt. Pourtant un vrai diabète sucré peut être déclenché chez les sujets prédisposés recevant de la cortisone et des hormones cortisoniques, et persister après la fin de l'administration de ces hormones.

BUKANTZ et AUBUCHON, qui ont traité une série de 39 enfants et de 113 adultes pour des affections allergiques, par la prednisone et la prednisolone, citent parmi les accidents de cette hormonothérapie :

- le syndrome de Cushing ou hypercorticisme, l'arrêt de croissance ;
les fractures par ostéoporose,
les psychoses,
enfin, le diabète sucré, attribué à une action anti-insuline et à une accélération de la glucogénéogenèse. Il sera évité par la mise en oeuvre d'épreuves glycémiques, en utilisant l'épreu-

ve de la tolérance au glucose-stéroïdes si le diabète est familial. Le traitement comporte une insulinothérapie, une réduction de la posologie hormonale ; le pronostic, pour BUKANTZ, reste excellent.

L'hormonothérapie même intensive et prolongée ne semble pas diabétogène chez l'enfant. Chez l'adulte par contre cette complication est possible. Les stéroïdes exercent une action anti-insuline en bloquant l'utilisation périphérique des glucides ; et aussi un effet central, en accélérant la glucogénéogenèse ce qui diminue la tolérance au glucose du sujet. Il semble plausible d'admettre que chaque fois qu'un diabète est révélé par un traitement corticostéroïdique, le malade traité devait être au stade prédiabétique. Si le diabète persiste après l'arrêt de l'hormonothérapie, il ne peut plus lui être attribué, et doit être considéré comme d'une apparition fortuite, de coïncidence, le malade serait de toutes façons devenu diabétique, avec ou sans hormonothérapie (BUKANTZ). Enfin un malade qui pour la première fois présente un diabète à l'occasion d'un traitement stéroïdien ne paraît pas particulièrement menacé des complications graves du diabète, à l'exception peut-être d'une rétinopathie diabétique grave, dont les rapports avec l'hormonothérapie restent encore assez obscurs. Cependant il est très souhaitable de soumettre tous les malades chez qui l'on prévoit un traitement corticostéroïdique, de procéder à une détermination de la glycémie. S'il existe des raisons de soupçonner un diabète familial ou une tendance personnelle au diabète, c'est une épreuve de tolérance au glucose qu'il faut pratiquer, en particulier en cas d'antécédents familiaux. Un diabète apparu en cours de traitement corticostéroïdique sera facilement contrôlé par le régime, l'insulinothérapie, la réduction de la posologie des stéroïdes, ces méthodes pouvant agir, selon les cas,

isolément, ou conjointement. Le pronostic demeure excellent, la tolérance aux glucides se rétablit au niveau d'avant l'hormonothérapie, dans un délai variable après la fin de celle-ci. BUKANTZ cite le cas d'un malade de 43 ans traité par les stéroïdes pendant une brève période de temps, puis supprime facilement. Mais quatre semaines environ après la fin du traitement hormonal, apparaissent des symptômes très évocateurs de diabète, cliniquement et biologiquement. On traite le malade par un régime qui rétablit progressivement le malade, en particulier en ce qui concerne la courbe de tolérance aux glucides.

Citons encore le cas d'une femme de 65 ans, atteinte depuis douze ans d'une polyarthrite évolutive grave, soumise depuis deux ans à l'hormonothérapie corticosurrénale ; 15-20 mg de prednisolone par jour depuis presque deux ans. L'état est meilleur qu'avec les salicylates sans stéroïdes. Pourtant il existe un faciès lunaire, un léger degré d'hirsutisme, une glycémie assez élevée, un oedème modéré des extrémités inférieures, pas d'acidose ni hypertension artérielle. Une glycosurie a été notée il y a un an ; on arrête alors la prednisolone, et la glycosurie disparaît, mais la malade s'aggravant reprend l'hormonothérapie. On finit par conclure que le diabète stéroïdien est un moindre mal par rapport à l'état de la polyarthrite sans traitement hormonal.

Dans la discussion de cette observation il est affirmé que ni la prednisolone, ni d'autres corticostéroïdes analogues ne provoquent le diabète, mais ces substances peuvent déclencher un syndrome diabétique authentique chez les malades diabétiques "latents". Le diabète de la corticothérapie est cliniquement le même que le diabète sucré spontané, sauf pour ce qui est de la glycosurie, souvent plus accusée, par suite

de l'abaissement du seuil rénal, et de l'hyperglycémie, souvent plus élevée du fait de l'antagonisme entre corticostéroïdes et insuline. Un malade qui présente un diabète au cours de la thérapeutique par la prednisolone ou les corticostéroïdes doit être traité de la manière classique. Si l'hyperglycémie est très élevée, l'insuline peut être donnée avant d'instituer le régime ou les sulfamides hypoglycémiants par voie buccale, qui conviennent bien à ces formes bénignes ou moyennes du diabète stéroïdien.

° °

b) Hypercorticisme et complications diabétiques

Il semble que ce soit surtout dans les diabètes graves, complications de déterminations vasculaires, rénales, rétinienes, que l'on ait décrit des signes d'hypercorticisme.

Pour BASTENIE, de Bruxelles, le diabète expérimental provoqué par une hyperfonction corticale, ou par un traitement stéroïdien réalisant un syndrome d'hypercorticisme, est caractérisé par une balance azotée négative, une insulino-résistance, l'absence d'acidose et son caractère transitoire. Cliniquement le diabète se présente sous la forme d'un syndrome de Cushing. La plupart des auteurs, poursuit BASTENIE, considère comme rare le diabète stéroïdien, pour lui, les surrénales jouent un rôle important dans tous les cas de diabète sucré, l'hyperfonction corticosurrénale et les troubles métaboliques glucidiques qui en dérivent, ne sont pas particuliers au syndrome de Cushing. Mais il est souvent difficile de découvrir des troubles mineurs du métabolisme glucidique, c'est pourquoi on peut utiliser la technique de l'injection intra-veineuse rapide de dextrose et d'enregistrements avant et après, des taux de glycémie. Après une

élévation marquée mais transitoire, il se produit un second clocher entre la 15^e et la 60^e minute . On peut tracer une courbe exponentielle pour cette seconde phase, et à partir d'elle, il est possible de déterminer un facteur d'assimilation du glucose, indépendant de la quantité de dextrose injectée, ou de l'état de déshydratation du malade. La courbe descendante de la courbe exponentielle et son coefficient augmentent lorsqu'on administre de l'insuline, et le contraire se produit si l'on donne de la cortisone. Si la corticothérapie est poursuivie, le coefficient revient à des valeurs normales et même les dépasse, ce qui prouve que la cortisone favorise l'assimilation du glucose. Chez un diabétique, la cortisone augmente la glycémie, diminue la sensibilité vis-à-vis de l'insuline, et provoque l'insulinorésistance, sans aggraver une résistance insulinaire pré-existante.

Dans le syndrome de Achar d Thiers, manifestation clinique d'une hyperfonction corticosurrénalienne entre le syndrome de Cushing et le syndrome adréno-génital, et vu surtout chez la femme obèse ménopausée, on constate un diabète bénin, rarement acidosique, sauf en cas d'infection, ou d'injection d'ACTH, et de l'hypertension artérielle. La sécrétion des 17-cétostéroïdes d'origine surrénale est augmentée. L'ACTH aggrave le diabète qui prend alors la forme d'un diabète commun sévère. La cortisone elle aussi diminue la tolérance de ces malades au glucose, mais la maladie peut évoluer spontanément vers l'amélioration. L'hypercorticisme apparaît également chez les diabétiques avec coma et acidose, une éosinophilie s'institue, de gravité inverse de celle de la maladie. C'est ainsi que l'éosinophilie augmente lorsque la glycémie s'abaisse. L'hypoglycémie insulinaire aggrave ce type de diabète en stimulant la corticosurrénale.

Nous avons dit que l'on avait actuellement tendance à faire intervenir un état d'hypercorticisme dans les complications du diabète.

B. BECKER rappelle qu'à l'autopsie des diabétiques, on trouve des rapports étroits entre les micro-anévrysmes des capillaires rétinien et les lésions glomérulaires rénales décrites par KIMMELSTIEL & WILSON. Dans ce syndrome rétinonéphrotique, de plus en plus on fait intervenir le rôle du cortex surrénal. Cette hypothèse pathogénique est basée sur les faits suivants :

- les observations cliniques sont en faveur d'une dépression de certaines propriétés corticosurrénales chez des diabétiques indemnes de rétinopathie, par exemple absence de réponse au test de Thorn, et augmentation de l'insulinosensibilité tandis qu'il semble exister une relative augmentation de certains aspects de la fonction corticosurrénalienne chez les diabétiques compliqués de rétinopathie : par exemple, excrétion de quantités accrues des oxystéroïdes libres dans l'urine, exacerbation ou début de la rétinopathie pendant la grossesse, une infection, une acidose, ou un traitement par ACTH ;
- relations thérapeutiques possibles, d'amélioration de la rétinopathie lorsqu'on réussit à freiner l'activité corticosurrénale ;
- documents histopathologiques d'une hypertrophie surrénale relative, vacuolisation lipofidique accrue dans la zone fasciculée, augmentation de la fréquence des adénomes corticosurrénaux (voir plus loin) chez les diabétiques atteints de néphropathie, par rapport aux diabétiques au rein indemne ;
- possibilité de provoquer expérimentalement la néphropathie dans le diabète alloxanique du Lapin, par l'administration de cortisone ou d'ACTH.

Des travaux récents sont en faveur d'une étroite relation et du diabète et de la fonction corticosurrénale d'une part, et de certaines vitamines du complexe B :

- il a été nécessaire d'administrer du pantothenate pour maintenir l'intégrité du cortex surrénal, peut-être du fait de son rôle dans l'acétylation (coenzyme A). Des Rats carencés en pantothenate ont une baisse de leur fonction corticosurrénale, et donc se rapprochent des diabétiques sans rétinopathie. L'administration de pantothenate a pour résultat le retour à la normale aussi bien chez l'animal que chez le diabétique.

La cortisone mobilise la vitamine B 12 à partir des tissus et en augmente l'excrétion urinaire. Si l'on n'ajoute pas des dons de vitamine B 12 et de chlortétracycline dans le régime chez le Lapin, les lésions rénales provoquées par la cortisone sont potentialisées. Cependant l'administration parentérale de vitamine B 12 n'assure aucune protection contre les lésions rénales cortisoniques si le régime est carencé en ce facteur B 12.

L'épreuve de l'élimination d'une dose test de vitamine B 12 chez le diabétique atteint de rétinopathie est très différente de la réponse obtenue chez le diabétique sans rétinopathie. Cette différence peut vraisemblablement être rattachée à une rétention anormale de la vitamine B 12 administrée, rétention anormale due à l'état diabétique, mais masquée chez les diabétiques porteurs de rétinopathie, chez qui la corticosurrénale est en hyperactivité. BECKER finalement invoque un possible trouble métabolique des mucosides ou des lipoprotéines, comme voie de l'interaction du diabète, de la vitamine B 12 et des hormones corticosurrénales.

A propos d'une observation personnelle, R. de MEUTTER et ses collaborateurs rappellent que les relations entre le diabète et l'hyper-

corticisme en clinique peuvent prendre des formes diverses :

comme dans le syndrome de Cushing, le diabète est d'origine stéroïdienne, mais ne représente que l'un des éléments du tableau anatomoclinique ;

comme dans le syndrome d'Achard Thiers, on trouve alors, concomitantes, les manifestations et de l'hypercorticisme et du diabète, mais moins apparentes que dans le syndrome de Cushing ;

dans les diabètes communs enfin, les signes d'hypercorticisme restent latents, voire niés par certains auteurs, uniquement biologiques pour d'autres, tels BASTENIE.

La malade de MEUTTER était âgée de 52 ans ; elle a été traitée pour ulcérations cornéennes, et est actuellement hospitalisée pour iris rubéosis, hyphéma et glaucome. La perte pondérale a été de vingt kilogrammes en trois ans, la tension artérielle se situant entre 17 et 19. On n'a jamais recherché le diabète. Il existe une forte atteinte de l'état général, une albuminurie entre 1 et 4 g, sans acétone. La T.A. est à 21/9 avec des signes vasculaires périphériques importants. La glycémie est à 186 pour 100 ml, l'urée à 42 mg. Outre le traitement ophtalmologique local, on institue une insulinothérapie progressant à 50 unités sans amélioration. Transférée en médecine, la malade est examinée : la glycémie oscille entre 250 et 300 mg malgré la dose quotidienne de 50 unités d'insuline. La réserve alcaline est de 50 volumes pour 100 ml de plasma. L'urée sanguine monte à 155 mg pour 100 ml : elle est jugée partiellement d'origine extra-rénale. On surmonte un syndrome urémique par la réhydratation par voie veineuse. On étudie la sensibilité à l'insuline ; à la suite de cette épreuve le coma s'intensifie avec hypoglycémie profonde. Pourtant la glycosurie tandis que le coma d'insuffisance rénale probable s'in-

tensifie. La malade décède malgré tous les efforts déployés.

L'examen anatomopathologique devait montrer une sclérose généralisée de tous les vaisseaux; le pancréas est atrophique, il pèse 54 g. On découvre, au sein de la corticale de la surrénale gauche, un nodule adénomateux, histologiquement un tissu cortical normal. Au niveau du foie, vacuolisation des noyaux des cellules hépatiques ; au niveau du rein, lésions d'hyalinose glomérulaire à différents stades, et sclérose intercapillaire et hyalinisation totale. On peut donc conclure à un diabète stéroïdien diagnostiqué cliniquement, et dans lequel la vérification a révélé la présence d'un adénome corticosurrénal. Sur le plan anatomopathologique, s'associent des lésions importantes et généralisées d'artériosclérose non spécifique, des lésions vasculaires spécifiques au niveau du rein et de la rétine, organes où les images sont identiques.

Il n'est pas rare de trouver associés des lésions vasculaires dégénératives et des troubles importants du métabolisme des lipides et des mucopolysaccharides ; ces perturbations métaboliques existent dans les états d'hyperactivité corticosurrénale. Les tableaux humoraux sont analogues et dans les diabètes compliqués de lésions vasculaires graves, et dans les syndromes d'hypercorticisme : d'où l'hypothèse de l'intervention de la corticosurrénale dans la pathogénie et l'évolution des altérations vasculaires du diabète (BECKER, BASTENIE).

Le syndrome biologique, les lésions vasculaires, le diabète peu sensible à l'insuline, mais sans acidose, avaient fait discuter la possibilité d'un diabète stéroïdien. Il n'y avait aucun signe de syndrome de Cushing ; mais une étude chromatographique des 17-cetostéroïdes a révélé une sécrétion élevée des stéroïdes des vagues

VI et VII : ce qui est précisément observé dans le syndrome de Cushing.

Quant à l'adénome corticosurrénalien trouvé, on admet que c'est là une éventualité relativement fréquente chez le diabétique. Il est possible que de telles tumeurs possèdent une activité fonctionnelle ; dans le cas de de MEUTTER, cette éventualité est rendue plausible par la relative insulino-résistance (50 U d'insuline lente n'ont pas abaissé la glycémie maintenue à 200-300 mg), par l'atrophie de la surrénale congénère.

C'est sans doute le traitement du coma qui a provoqué l'hypokaliémie rapidement fatale, insuffisance corticosurrénale suraiguë sans doute par épuisement terminal des glandes (de GENNES). Il faut donc savoir penser, dans certains diabètes, à un hypercorticisme, ce qui doit orienter différemment le traitement et assurer des résultats thérapeutiques meilleurs. C'est dans de tels cas que l'on a envisagé l'hypophysectomie, la surrénalectomie bilatérale, à condition toutefois que la fonction rénale conserve un niveau suffisant.

J.J. DALY a précisément publié récemment une étude sur les adénomes surrénaliens des diabétiques âgés : sur 789 autopsies, pratiquées entre 1953 et 1955 cet auteur a trouvé 31 tumeurs surrénaliennes, toutes bénignes, toutes localisées dans une corticale normale. Six de ces sujets étaient diabétiques. Dans le même temps, 20 diabétiques sont morts dans le service et ont été autopsiés. Dans les six cas d'adénome, il s'agissait de sujets très âgés et obèses, dont le diabète était cependant récent et assez bénin, puisque contrôlé par le régime seul, ou associé à des doses minimales d'insuline. Il est cependant probable, puisque les hormones surrénaliennes jouent un rôle important dans le métabolisme glucidique, qu'il existe un rapport de causalité entre le diabète sucré et l'adénome surrénalien.

Au cours des diabètes sévères, compliqués soit de lésions vasculaires, rénales et rétinienues, soit d'acidose et de coma, on admet de plus en plus qu'une hyperfonction corticosurrénale est en cause. AZERAD a étudié l'excrétion urinaire des corticostéroïdes dans l'acidocétose sévère du diabète. La fonction surrénale a donc été étudiée dans vingt cas de coma diabétique par le dosage des 17 OHCS et des 17 CS urinaires. Dans tous les cas, l'élimination des 17 oxy a été élevée anormalement, atteignant en moyenne 0,86 mg/heure, ce qui représente un taux quadruple des chiffres normaux. Les 17 CS ont été également anormalement élevés, encore que moins sensiblement que les 17 oxy. Pour AZERAD, l'hypercorticisme du coma diabétique semble plus la conséquence que la cause de l'acidocétose, encore que cet hypercorticisme, en favorisant l'insulinorésistance, soit capable d'aggraver à son tour l'acidose.

Une nouvelle venue parmi les hormones surrénales est l'aldostérone. L'hyperaldostéronisme primaire décrit par CONN a-t-il lui aussi des rapports avec le diabète sucré, et dans quel sens s'effectuent ces relations réciproques ?

L'hyperaldostéronisme comporte des perturbations du métabolisme hydrocarboné, encore que longtemps on n'y ait pas fait figurer le diabète.

Les cas d'hyperaldostéronisme et de diabète sucré sont jusqu'ici peu nombreux. LARCAN en 1959 en dénombrait quatre publiés antérieurement. D'ailleurs certains auteurs pensent qu'il s'agit plus de paradiabète que de diabète vrai.

Dans un premier cas de HEWLETT, un homme de 44 ans présente une anomalie de la tolérance des hydrates de carbone, laquelle disparaît après l'ablation de l'adénome surrénalien. Dans un second cas, chez une femme de 65 ans on devait trouver un diabète vrai équilibré par le régime et

par l'insulinothérapie à 20 Unités par jour. Après l'exérèse de la tumeur, le diabète disparaît, mais il persiste une certaine intolérance aux hydrates de carbone. Le troisième cas enfin concerne une femme de 42 ans, l'anomalie métabolique s'exprimant par une courbe anormale de l'hyperglycémie provoquée, persistant après l'ablation de l'adénome.

SORCE décrit un syndrome de Conn survenu chez un homme de 49 ans : fatigue, paresthésies, signes de tétanie et sur le plan biologique, hypernatrémie avec hypokaliémie ; on trouve de plus un diabète modéré. Le malade décède en coma avec déshydratation et la vérification anatomique fait découvrir un adénome de la surrenale gauche, des lésions myocardiques et rénales analogues à celles qui apparaissent dans les carences potassiques.

Les exemples de coexistence d'hyperaldostéronisme et de diabète restent donc peu nombreux ; pourtant, cette association mérite d'être recherchée systématiquement, le diabète se situant plus comme une complication au cours de l'évolution que comme un élément du syndrome. Ce diabète est le plus souvent modéré, et prend plutôt la forme d'une anomalie métabolique au niveau des hydrates de carbone ; il est le plus souvent réversible, encore que dans quelques cas il persiste après l'ablation de l'adénome surrénalien. Quant au mécanisme physiopathologique des diabètes de l'hyperaldostéronisme, il fait appel aux insuffisances potassiques susceptibles d'entraîner d'authentiques diabètes. Les perturbations métaboliques comportent bientôt une hypokaliémie, une acidose intracellulaire, ce qui a pour conséquence une mauvaise utilisation des glucides d'où finalement hyperglycémie. Le diabète alors dépend d'un mécanisme périphérique, et la réaction pancréatique lui est secondaire. Les lésions ainsi créées

sont soit réversibles, soit définitives, avec au niveau des viscères des lésions d'origine kaliopénique (LARCAN & VERT). Ces données nouvelles éclairent d'un jour nouveau et l'étiologie corticosurrénalienne de certains diabètes sucrés et les quelques exemples d'association de diabète sucré et de maladie d'Addison.

Mac CULLAGH a lui aussi observé trois cas d'aldostéronisme primitif et a étudié leurs rapports éventuels avec un diabète sucré. Il s'agissait d'un homme de 44 ans et de deux femmes de 63 et de 42 ans. Ces trois malades étaient porteurs de tumeur corticosurrénalienne, avec hyperaldostéronurie mise en évidence par le fractionnement des extraits d'urine par le chloroforme, et analyse chromatographique et spectrométrique ultra-violette. Pour Mac CULLAGH, les perturbations métaboliques hydrocarbonées constatées chez les trois malades illustrent bien la tendance au diabète de l'état d'aldostéronisme ; mais cette tendance diabétique n'est objectivée que par l'épreuve de la tolérance au glucose. Il est difficile, poursuit l'auteur, d'établir la fréquence réelle du diabète dans l'hyperaldostéronisme primitif et d'affirmer que le diabète résulte directement d'un excès d'aldostérone. Après l'ablation de l'adénome corticosurrénalien, le diabète a disparu dans deux cas, a rétrocedé sans disparaître totalement dans le troisième cas, alors que cependant aucun antécédent familial de diabète n'a été trouvé.

o°o

c) Efficacité de la surrénalectomie

Si vraiment un facteur corticosurrénalien est en cause, dans le sens d'une hyperactivité hormonale, dans certains diabètes compliqués, en

particulier, de manifestations vasculaires la suppression de cette source d'hormones par la surrénalectomie devrait être suivie d'une amélioration du diabète et de ses complications. Est-ce bien le cas dans les quelques observations où cette intervention a été effectuée ?

L. LANGERON nous répond par une observation concernant un diabète sucré peu intense équilibré par un régime à 200 g d'hydrates de carbone et par un traitement insulinique à 20 unités; ce malade, âgé de 53 ans, présente alors une artérite évolutive de type thrombo-angéite. Une surrénalectomie subtotale unilatérale avec sympathectomie lombaire donne peu de résultats, et n'évite pas l'amputation de cuisse. Quatre mois plus tard, on pratique une surrénalectomie subtotale du côté opposé avec sympathectomie lombaire homologue. Cette fois, l'effet est spectaculaire, avec disparition, du jour au lendemain, de la glycosurie, tandis que les troubles artériels ne s'améliorent que progressivement. Le taux des stéroïdes s'est effondré après la deuxième intervention. LANGERON explique ce succès soit par la levée de l'insulino-résistance, soit par une action directe sur un hypercorticisme responsable des manifestations vasculaires.

J.W. HEADSTREAM et J.T. WORTHAM pensent également obtenir des résultats par la surrénalectomie, mais bilatérale et totale, chez des diabétiques atteints de maladie vasculaire dégénérative. Les lésions d'artériosclérose ne sont pas rares chez les diabétiques, et les auteurs américains leur donnent pour origine possible des troubles de la sécrétion corticosurrénale, en excès. L'hypoglycémie absolue ou relative stimule intensément la sécrétion surrénale, la glycémie élevée et surtout d'élévation rapide, peut avoir les mêmes effets excitant la fonction corticosurrénalienne. Un moyen de stabiliser cette sécrétion excessive est évidemment la sur-

rénalectomie bilatérale, suivie d'une hormono-thérapie substitutive régulière. HEADSTREAM a ainsi opéré sept malades diabétiques atteints de troubles oculaires graves de nature vasculaire. Il a pu ainsi enregistrer des résultats assez médiocres d'ailleurs :

- dans deux cas, une sensible amélioration ;
- dans deux autres cas, absence de toute action, donc échec ;
- dans trois cas, évolution mortelle, par insuffisance rénale ;
- dans deux cas, par insuffisance surrénale dans le dernier cas.

Il faut donc mieux poser les indications de la surrénalectomie chez les diabétiques artérioscléreux, mais il semble difficile de préciser le pronostic et ses éléments favorables ou défavorables. Toutefois les lésions rénales paraissent une contre-indication formelle à la surrénalectomie. On peut dire que les résultats heureux sont inversement proportionnels à la gravité des lésions vasculaires dégénératives : il faut donc retenir comme critères d'opérabilité ou mieux, comme contre-indications formelles, les atteintes vasculaires et rénales très graves, les rétentions azotées élevées, les excrétions protéiniques urinaires quotidiennes supérieures à cinq grammes, les pressions artérielles minimales supérieures à 120 mm Hg. Les améliorations obtenues après surrénalectomie apportent un nouvel argument en faveur du rôle de la corticosurrénale dans la pathogénie de la maladie vasculaire dégénérative des diabétiques. Si enfin la surrénalectomie s'avère bénéfique dans cette nouvelle indication, elle devra être pratiquée précocement au cours du processus vasculaire mais à ses débuts. Il est possible que cette méthode, appliquée à des indications bien choisies, donne dans l'avenir de bons résultats.

Pour WOLFF & KENNEDY, qui se basent sur douze cas de surrénalectomie chez des diabètes compliqués de lésions dégénératives artériolaires, l'intervention doit être totale et bilatérale. Dans 5 de ces cas opérés, la mort post-opératoire a été due dans trois cas à une insuffisance surrénalienne, ou dans deux cas à la progression de la maladie vasculaire. Les échecs semblent donc souvent relever d'un degré trop avancé des lésions dégénératives. Comme HEADSTREAM et WORTHAM, WOLFF & KENNEDY retiennent comme contre-indications opératoires formelles :

des signes d'atteintes vasculaires et rénales graves,
une rétention azotée élevée,
une protéinurie supérieure à 5 grammes par jour,
une pression artérielle minima supérieure à 13 ;
tandis qu'en l'absence de ces manifestations,
la surrénalectomie bilatérale totale doit représenter, au stade initial de la maladie vasculaire, une mesure radicale chaque fois que les lésions sont encore au stade de la réversibilité. Dans les formes vasculaires avancées, il ne faut pas compter que la surrénalectomie sera en mesure de prolonger la vie du diabétique.

- III -

DIABETE ET INSUFFISANCE CORTICOSURRENALE

-:-

En regard des très nombreux faits rapportés plus haut et qui militent en faveur d'une hyperactivité de la corticosurrénale chez de nombreux diabétiques, les arguments qui viennent au contraire démontrer que chez ces malades, on peut aussi trouver des exemples d'hypocorticisme, restent rares et peut-être moins convaincants.

Ces arguments sont de deux ordres :

la possibilité d'une coexistence de maladie d'Addison et de diabète, coexistence rare, mais cependant pas assez pour ne retenir que le hasard fortuit de cette association anatomopathologique ;

quelques cas d'amélioration du diabète par la corticothérapie.

o°o

a) Diabète et maladie d'Addison

GILBERT-DREYFUS, en 1955, a rapporté un cas clinique d'association diabète sucré-maladie d'Addison, et dit en avoir trouvé 69 observations antérieurement publiées dans la littérature médicale mondiale. Mais beaucoup de ces observations sont incomplètes et dépourvues de vérifications anatomiques.

D'où la conclusion selon laquelle les cas d'association diabète sucré-maladie d'Addison sont rarissimes, mais il existe cependant quel-

ques exemples indéniables de cette association; celle-ci d'ailleurs pour GILBERT-DREYFUS peut trouver une explication physiopathologique, alors que la filiation des deux affections est difficile à établir ; plus que de relation de causalité, il existerait souvent une simple coïncidence fortuite. Naturellement cette co-existence pose de difficiles problèmes thérapeutiques, car l'insulinothérapie du diabète risque de retentir fâcheusement sur l'insuffisance surrénale. Pour KLOTZ, cette association apparemment paradoxale pourrait s'expliquer par une augmentation de la sécrétion d'hormone hypophysaire diabétogène du fait de l'insuffisance surrénale. On peut également admettre qu'un diabète latent pré-existait. P. MERIEL a décrit un cas, en 1956, de maladie d'Addison avec diabète sucré. ST KRAUTER pense que la coïncidence est rare, et n'en retient que 48 cas publiés antérieurement à 1955. Dans presque tous les cas, le diabète est le premier en date. Expérimentalement par contre, la surrénalectomie est suivie chez l'animal de la baisse de la glycémie, de retard de l'assimilation des sucres par l'intestin, de difficulté de la formation du glycogène, de la diminution des réserves en glycogène. La pancréatectomie est suivie d'une atrophie des corticosurrénales et d'un diabète, qui est amélioré par la surrénalectomie. La malade de SAINT KRAUTER est une femme de 42 ans hospitalisée pour diabète sucré ; glycémie à 250 mg, puis, un peu plus tard, au cours d'une seconde hospitalisation, on constate une glycémie à 145 mg sans glycosurie, mais une pigmentation des muqueuses des joues et des lèvres, la disparition de la pilosité axillaire et pubienne, une hypotension artérielle. Une cure de DOCA et de cortigène améliore l'état général ; par la suite on utilisera la cortisone avec une grosse amélioration, l'insuline-retard étant donnée à la dose quotidienne de 40 unités. Le diabète a donc été ici le premier en date ; il s'est compliqué

au début d'un érysipèle grave qui aurait pu retentir sur la surrenale. La malade a eu pendant deux ans un traitement d'entretien de 12 à 25 mg de cortisone par jour avec de bons résultats. Lorsque la maladie d'Addison est primitive, son traitement cortisonique pourrait dans certains cas entraîner une dégénérescence des cellules beta du pancréas, et donc le diabète sucré secondaire.

Pour BARNA, ces associations morbides pourraient provenir de l'action d'un seul et unique virus frappant simultanément la plus grande partie de l'appareil endocrinien.

GILBERT-DREYFUS et H. CHIMENES enfin, tout récemment, à propos d'un nouvel exemple de maladie d'Addison coexistant avec un diabète sucré, envisagent deux éventualités étiopathogéniques : la précession du diabète et l'apparition de l'insuffisance surrenale se manifestant par une amélioration du diabète ; l'apparition d'un diabète aggravant la maladie d'Addison jusque là bien contrôlée ; cette seconde éventualité apparaissant beaucoup plus rarement que la première.

Mais surtout, à côté des diabètes insulino-péniques, primitifs et secondaires, il existerait un diabète non hormonal avec potentiel sécrétoire des glandes endocrines bien conservé, qui résulterait d'une perturbation de la régulation centrale du métabolisme hydrocarboné.

° ° °

b) Amélioration du diabète par la cortico-thérapie

Au cours du traitement du diabète par les sulfamides hypoglycémiants, il est probable que les améliorations constatées proviennent d'une

activation ou d'un renforcement de l'insuline par les préparations antidiabétiques. Mais l'excrétion des corticoïdes est régulièrement augmentée, ce que LANGERON constate et utilise contre le mécanisme antagoniste des hormones contra-insuliennes de la part des sulfamides hypoglycémiants.

Pour BECKER, le diabète évoluant sans complications vasculaires paraît s'accompagner d'un déficit de la fonction corticosurrénale, comme le montreraient les réponses du test de Thorn, négatives, et une insulinosensibilité accrue.

Enfin, il nous faut citer les expériences de HOUSSAY établissant l'effet préventif des stéroïdes surrénaux dans l'apparition du diabète expérimental. Ces stéroïdes sont administrés quotidiennement pendant six mois, et la fréquence du diabète provoqué chez le Rat ayant subi une pancréatectomie partielle et une ovariectomie est sensiblement diminuée. L'acétate de désoxycorticostérone, à la dose de 50 à 150 mcg par animal et par jour, n'a aucun effet de protection vis-à-vis du diabète, par contre les composés A, E et F, à la dose de 50 à 150 mcg par jour, ont nettement diminué le nombre des animaux diabétiques à la fin du temps d'observation (six mois). A fortes doses, les composés A et E ont une action diphasique, d'abord augmentation numérique des diabètes expérimentaux, puis baisse de la fréquence de ceux-ci.

HOUSSAY constate enfin que les animaux ayant été protégés du diabète expérimental par les stéroïdes surrénaux ont présenté une intense hypertrophie et hyperplasie des îlots de Langerhans du pancréas.

La somme des observations faites paraît donc davantage en faveur d'un accroissement que d'une atténuation des fonctions corticosurrénaliennes chez le diabétique. Les explications étiopathogéniques données aux faits restent multiples et plus ou moins discutables. Pourtant on retrouve ici encore des preuves de l'intrication fonctionnelle des diverses glandes à sécrétion interne, qui de plus en plus doivent être considérées comme appartenant à un seul et unique appareil endocrinien, aux retentissements réciproques physiologiques, mais qui peuvent rapidement atteindre une ampleur pathologique. Le clinicien sait chaque jour davantage que l'examen d'un malade doit être complet et total, faute de quoi les plus graves erreurs diagnostiques et thérapeutiques risquent d'être commises ...

- IV -

CONCLUSIONS

--:

I - Sur le plan physiologique normal et pathologique, comme sur le plan anatomopathologique et clinique, les rapports reciproques entre les diverses endocrines s'affirment chaque jour davantage. La corticosurrénale, dont la complexité d'action apparaît au fur et à mesure que les méthodes biochimiques s'affinent, ne saurait demeurer indifférente aux grandes perturbations des autres glandes, soit qu'elle déclenche, soit qu'elle subisse les états pathologiques situés en dehors d'elle.

II - Dans le cas particulier du diabète sucré, la corticosurrénale paraît souvent perturbée, et généralement dans le sens d'un hypercorticisme. On sait en effet qu'il existe un diabète stéroïdien apparu au cours d'une hormonothérapie intensive et prolongée, que diabète et hyperaldostéronisme ont été parfois observés conjointement, que la fonction surrénale semble accrue dans les diabètes compliqués de sclérose artériolaire ; enfin, certains auteurs signalent l'efficacité de la surrénalectomie bilatérale et totale à l'étape initiale de la maladie vasculaire diabétique.

III - En regard de ces notions importantes, les éléments en faveur d'un hypocorticisme diabétique sont peu nombreux. La coexistence d'un diabète sucré et d'une maladie d'Addison semble

rare, peut-être fortuite, ou encore expliquée par un état prédiabétique lors de l'atteinte des surrénales. Experimentalement, les stéroïdes surrénaux protégeraient l'animal du diabète provoqué. Enfin, au cours du traitement du diabète par les nouveaux sulfamides, l'excrétion urinaire des corticoïdes s'élève régulièrement.

IV - L'ensemble des faits exposés incite à penser que latente ou cliniquement révélée, l'hyperactivité corticosurrénale semble plus plausible qu'une insuffisance de cette fonction. Sur le plan pratique, ces repercussions réciproques de deux endocrines apportent un argument de plus en faveur de l'unicité du système endocrinien et de la nécessité d'une exploration complète de ses composantes lorsqu'on est amené à diagnostiquer et à traiter une affection d'origine endocrinienne.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

E. AUBERTIN, FAURE

Sur un cas de diabète corticoïde.
Soc. Méd. Hôp. Bordeaux 19 mai 1953

E. AZERAD, J. LUBETSKI, J. SHATA

L'excrétion urinaire des corticostéroïdes
dans l'acido-cétose sévère du diabétique.
Soc. Endocrinol. 5 juin 1958

S. BARNA

Maladie d'Addison et diabète.
Munch. Med. Woch. XCVIII pages 1648-1649
30 nov. 1956

P.A. BASTENIE

Corticossurrénale et diabète humain.
8° Masson éd. Paris 1956

P.A. BASTENIE, P. SPEHL, V. CONARD,

J.R.M. FRANCKSON

Effet paradoxal de la cortisone dans cer-
tains cas de diabète.
ler Congrès Int. Féd. Int. Diab. Leyde
7 juillet 1952

B. BECKER, R. ALLEN, F.C. WINTER

Role of adrenal cortex and vitamin B 12
in diabetic retinopathy.
Am. Journ. Opth. XXXVIII pages 53-59
juillet 1954

B. BECKER & coll.

The adrenal cortex and B vitamins in dia-
betic retinopathy.
Diabetes III pages 175-187 mai juin 1954

J.J. BOOKMAN, S.R. DRACHMAN, L.E. SCHAEFER,
D. ADLERSBERG

Steroid diabetes in man : development
of diabetes during treatment with corti-
sone and corticotropin.

Diabetes II pages 100-112 avril 1953

H. BOUR

Corticosurrénale et diabète sucré.

Ile Journ. Ann. Diab. Hôtel Dieu,
Paris mai 1961

J. CANIVET, J. POIDATZ

Taux des 17-hydroxycorticoïdes dans le
plasma au cours du diabète sucré.

C.R. Soc. Biol. 28 oct. 1961

P. CASTAIGNE, P. VIVIEN, P. CLAY

Acromégalie, goitre, diabète, troubles
de l'élimination des stéroïdes. Convul-
sions. Discussion thérapeutique.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 28 janv.
1955

B. da COSTA

Contribution au diagnostic du diabète.

Une nouvelle méthode : épreuve de Straub-
Traugott plus ACTH

Arch. Mal. App. digest. XLIX pages 925-
941 1960

J.J. DALY

Adrenal adenomata in elderly diabetics.

Lancet II pages 710-711 6 oct. 1956

R. de MEUTTER, R. PARMENTIER, R. BELLENS

Hypercorticisme latent et adenome surré-
nalien dans un diabète commun avec dégé-
nérescence vasculaire.

Presse Méd. LXV pages 1209-1211
26 juin 1957

A. de VRIES, M. RACHMILEWITZ, M. SCHUMERT

Pheochromocytoma with diabetes and hy-
pertension.

Amer. Journ. Med. VI page 51 janv. 1949

V. FABERT, P. GRØNBÆCK

Diabète sucré et maladie d'Addison chez un même malade.

Ugesk. Læger CXVIII pages 985-88

23 août 1956

J.B. FIELD, A. MARBLE

Diminished adrenal cortical function in diabetes as shown in Eosinophil response to stress of surgery.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. LXXVII

pages 195-203 juin 1951

GILBERT-DREYFUS, J. SCHULLER, H. MAMOU, M. ZARA

Le diabète stéroïde.

Journées du diabète - Vals-les-Bains, sept. 1952

GILBERT-DREYFUS, F. SIGUIER, M. ZARA, Ph. PRUNIER, H. CHIMENES

Diabète sucré et maladie d'Addison.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 4 février

1955, II^o journées Ann. Diab. Hôtel-Dieu

Paris mai 1961

D.M. GREEN, J.N. NELSON, G.A. DODDS, R.E. SMALLEY

Bilateral adrenalectomy in malignant hypertension and diabetes.

Journ. Amer. Med. Assoc. CXLIV pages

438-443 oct. 1950

J.W. HEADSTREAM, J.T. WORTHAM

Bilateral total adrenalectomy in diabetics with degenerative vascular disease.

Journ. Urol. LXXIV pages 1-7 juil. 1955

C.B. HOLMES, G.C. WALSH, M.M. BAIRD et coll.

Effect of cortisone on nephrotic syndrome occurring in diabetics.

Canad. Med. Assoc. Journ. LXV pages 26-29

juillet 1951

- B.A. HOUSSAY, R.R. RODRIGUEZ, A.F. CARDEZA
Prevention of experimental diabetes with
adrenal steroids.
Endocrinology LIV pages 550-552 mai 1954
- L. LANGERON, M. DESITTER
Myosite chez un diabétique. Action de la
cortisone.
Soc. Méd. Anat. Clin. Lille 12 nov. 1952
- L. LANGERON, M. PAGET, J. LIEFOOGHE, L. CROCCCEL
Diabète avec acidocétose au cours d'un
traitement par ACTH-Cortisone.
Soc. Endocrinol. 25 nov. 1954
- P. LANGERON, M. PAGET
Documents cliniques sur le rôle de la cor-
ticosurrénale dans la pathogénie du diabète
sucré et de l'acido-cétose diabétique.
Bull. Acad. Méd. 10 juil. 1956
- L. LANGERON, M. PAGET, J. LIEFOOGHE, G. VINCENT jr
Documents cliniques sur le rôle de la
corticosurrénale dans le diabète sucré et
l'acidose diabétique.
Soc. Méd. Lille 17 oct. 1956
- L. LANGERON, D. GRAS
Intérêt de l'hyperglycémie provoquée, de
la cholestérolémie et de la corticoïdurie
dans le traitement du diabète sucré par
les sulfamides hypoglycémiants.
III^e Journ. Diabète Vals-les-Bains,
29 sept. 1957
- A. LARCAN, P. VERT
Hyperaldostéronisme et diabète.
Presse Méd. LXVII page 661 28 mars 1959
- L. LANGERON, L. CROCCCEL, J. LEPOUTRE
Surrénalectomie et diabète sucré.
Soc. Méd. Lille 16 déc. 1959

E.P. MACCULLAGH

Primary aldosteronism and its relationship
to diabetes mellitis.

Diabetes V pages 443-444 nov.déc.1956

P. MERIEL, L. BONHOURE, R. RUFFI, P. GARRIC,
J. PUTOIS

Maladie d'Addison et diabète sucré.

Soc. Méd. Clin. Toulouse 30 janv. 1956

A.A. POLACHEK

Steroid diabetes.

Maryland J. Med. IV pages 195-199

avril 1955

L. ROUQUES

Les épreuves de Straub-Traugott et
l'ACTH combinées dans le diagnostic du
diabète.

Presse Méd. LXIX page 195 28 janv.1961

SAINT KRAUTZER

Coincidence du diabète sucre et de la
maladie d'Addison.

Innera Med. XXXVI pages 322-328 juil.1955

J. SCHILLER, H. CHIMENES, E. TYAN

Emploi de la cortisone dans le diabète
juvénile instable.

Presse Méd. LX page 25 12 janv. 1952

ler Cong. Int. Féd. Intern. Diabète

Leyde 7 juil. 1952

S. SIMPSON

Trois cas de maladie d'Addison et de
diabète combinés.

J. Clin. Endocrinol. IX pages 403-425

mai 1949

N. STERESCO, L. VAISLER, E. COSTINER

Aspects de la corrélation entre le pan-
créas endocrinien et la corticosurrénale.

IVe Réunion Endocrinol. Langue Frse

Paris 28 juin 1957

VIVIEN, J. GOUFFAULT, M. PIROT

Sur un cas d'amélioration du diabète au cours d'une cirrhose pigmentaire traitée par corticothérapie.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris

23 janv. 1959

B.B. WELLS, E.C. KENDALL

The influence of the adrenal cortex in phlorhizin diabetes.

Proc. Staff Meet Mayo Clin. XV page 565
sept. 1940

H.J. WOLFF, B.J. KENNEDY, M.B. JOHNSON

Effect of bilateral adrenalectomy on diabetes mellitis.

Minnesota Med. XL pages 318-321 mai 1957

J.T. WORTHAM, J.W. HEADSTREAM

Adrenalectomy in human diabetes : effects in diabetics with advanced vascular disease.

Diabetes III pages 367-374 sept.oct.1954

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Avant-Propos	17
II - Diabète sucré et hyperfonctionnement cortico-surrénal	22
a) diabète provoqué par le traitement hormonal	22
b) hypercorticisme et complications du diabète	33
c) efficacité de la surrénalectomie	42
III - Diabète sucré et insuffisance corticosurrénale	46
a) diabète et maladie d'Addison	46
b) amélioration du diabète par la corticothérapie	48
IV - Conclusions	51
Bibliographie	53

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

